

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **66161 B1**

(51) Int. Cl.

C07D 451/10 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 107687
(22) Заявено на 28.03.2003
(24) Начало на действие
на патента от: 28.09.2001

Приоритетни данни

(31) 100 50 621.6 (32) 12.10.2000 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 30.09.2003
(45) Отпечатано на 30.09.2011
(46) Публикувано в бюлетин № 9
на 30.09.2011
(56) Информационни източници:
EP 418716

(62) Разделена заявка от заяв. №

(73) Патентоприитежател(и):

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO.KG, 55216 INGELHEIM AM RHEIN,
BINGER STRASSE 173 (DE)**

(72) Изобретател(и):

**Rolf BANHOLZER, D-70597 Stuttgart
Manfred GRAULICH, 55425 Waldalgesheim
Christian KULINNA, 88448 Attenweiler
Andreas MATHES, 55437 Ockenheim
Helmut MEISSNER, 55218 Ingelheim am Rhein
Peter SIEGER, 88441 Mittelbiberach
Peter SPECHT, 55437 Ober-Hilbersheim
Michael TRUNK, 55218 Ingelheim am Rhein (DE)**

(74) Представител по индустриална собственост:

**Георги Цветанов Перев,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3**

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/EP01/11225, 28.09.2001

(87) № и дата на PCT публикация:

WO2002/030928, 18.04.2002

(54) КРИСТАЛЕН ТИОТРОПИЕВ МОНОХИДРАТ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО МУ И ИЗПОЛЗВАНЕТО МУ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНО СРЕДСТВО

(57) Изобретението се отнася до кристален монохидрат на (1алфа,2бета,4бета,5алфа,7бета) -7-[(хидроксиди-2-тиетилацетил)окси] -9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.02,4] нонан бромид, до метод за получаването му, както и до използването му за получаване на лекарство средство, по-специално на средство с антихолинергична активност.

12 претенции, 2 фигури

BG 66161 B1

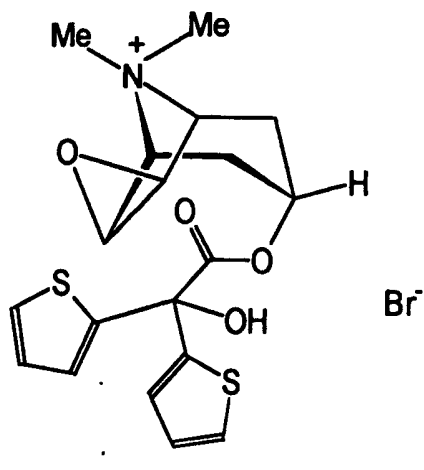
(54) КРИСТАЛЕН ТИОТРОПИЕВ МОНОХИДРАТ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО МУ И ИЗПОЛЗВАНЕТО МУ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНО СРЕДСТВО

Област на техниката

Изобретението се отнася до кристален монохидрат на (1алфа,2бета,4бета,5алфа,7бета)-7-[(хидроксиди-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан бромид, до метод за получаването му както и за използването му за получаване на лекарство, по-специално за получаването на лекарство с антихолинергична активност.

Предшестващо състояние на техниката

Съединението (1алфа,2бета,4бета,5алфа,7бета)-7-[(хидроксиди-2-тиенилацетил)-окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикло[3.3.1.0^{2,4}]нонан бромид е известно от Европейска патентна заявка EP 418 716 A1 и има следната химическа структура:



Съединението притежава ценни фармакологични свойства и е известно под наименованието тиотропиев бромид (ВА679). Тиотропиевият бромид представлява високоефективен антихолинергик и поради това може да се използва при лечението на астма или COPD (хронично обструктивно белодробно заболяване) като показва ценни терапевтични свойства.

Приложението на тиотропиевия бромид се извършва предимно чрез инхалиране. При това могат да се прилагат подходящи инхалационни прахове, които са напълнени в подходящи кап-

сули (инхалети) чрез съответни прахови инхалатори. Алтернативно на това може да се използва инхалативно приложение чрез подходящи инхалационни аерозоли. Такива са примерно инхалационни аерозоли, които съдържат като газ носител, например HFA 134a, HFA227 или смес от тях.

Правилното получаване на споменатите смеси за инхалационно приложение на лекарственото активно вещество трябва да се обосновава на различни параметри, които са свързани с естеството на лекарственото активно вещество. Без да се ограничава до тях, това са примерно параметрите на активната стабилност на изходното вещество при различни условия на околната среда, стабилността в процеса на получаването на фармацевтичната формулировка, както и стабилност на крайния състав на лекарственото средство. Използваното лекарство активно вещество за получаването на лекарствени състави трябва да е възможно по-чисто и неговата стабилност трябва да е осигурена при дългосрочно лагериране при различни условия на околната среда. Това е обезателно необходимо за да се предотврати примерно наличието на продукти на разграждането заедно с същинското активно вещество в лекарствения състав. В такъв случай може съдържанието се в капсулата активно вещество да е с по-ниско съдържание от това, което е обявено. Абсорбирането на влага намалява съдържанието на лекарство активно вещество, поради увеличаването на телото в резултат на поемането на вода. При лекарствени средства, които имат склонност да поемат влага, трябва през време на съхранението да се пазят от влага, примерно чрез прибавяне на подходящи сушители или при съхраняване на лекарството в запазена от влага среда. Освен това поемането на влага може да намали съдържанието на лекарство активно вещество при получаването му, когато лекарственото средство е изложено на влага без да бъде защитено.

Равномерното разпределение на лекарственото средство във формулировката е критичен фактор, особено когато се изисква ниско дозиране на лекарството. За да се осигури равномерно разпределение, едрината на частичките на активното вещество може да са намали до подходящ размер примерно чрез смилане. Друг аспект при инхалационното чрез прах прилага-

не на активните вещества, който е от значение, се основава на обстоятелството, че само частички с определени размери могат при инхалирането да достигнат белия дроб. Размерът на тези достигащи до белия дроб частички (инхалираща част) е в областта на субмикроните. За да се получат активни вещества със съответните размери на частичките се изисква също смилане (така нареченото микронизиране).

Като придружаващи явления при смилането (съответно микронизирането), поради суровите условия в този етап на протичане на процеса, е разграждане на лекарственото активно вещество, което трябва максимално да се избегне. Поради това безусловна необходимост е добрата стабилност на активното вещество при смилането. Само достатъчно добра стабилност на активното вещество в етапа на смилане позволява получаването на хомогенна формулировка на лекарственото средство, в която по възпроизводим начин, се осигурява съдържание на определеното количество от активно вещество.

Друг проблем, който може да възникне в процеса на смилане при получаването на желаните лекарствени формулировки е въвеждането на енергия и натоварване повърхността на кристалите. Това при известни обстоятелства може да доведе до полиморфни изменения, до превръщане в аморфна структура или до промени в кристалната решетка. Тъй като за фармацевтичното качество на лекарствена формулировка е желателно винаги да се осигурява една и съща кристална морфология на активното вещество, то и по тази причина се поставят повишени изисквания по отношение на стабилността и свойствата на кристалното активно вещество.

Стабилността на лекарственото активно вещество е освен това важно и за определяне на продължителността на съхранение на лекарствения препарат; тази продължителност е времето, за което лекарственото средство може да се използва без какъвто и да е риск. Висока стабилност на лекарствено средство в по-горните състави при различни условия на съхранение представлява поради това едно допълнително предимство както за пациента, така и за производителя.

Заедно с изброените изисквания най-общо трябва да се има предвид, че всяко изменение на състоянието на твърдото вещество на лекарственото средство, което може да подобри

неговата физическа и химическа стабилност по отношение на по-малко стабилни форми на същото лекарствено средство представляват съществено предимство.

Задача на изобретението е разработването на нова, стабилна кристална форма на съединението тиотропиев бромид, която да задоволява по-горе споменатите високи изисквания към лекарственото активно вещество.

Техническа същност на изобретението

Намерено бе, че тиотропиев бромид според подбора на условията, които се прилагат при пречистването на суровия продукт, получен след техническото му получаване, води до получаването на различни кристални модификации.

Намерено бе, че тези различни модификационни форми могат целено да бъдат получени чрез подбора на използвания при кристализацията разтворител, както и на условията на кристализация.

Изненадващо бе установено, че монохидратът на тиотропиевия бромид, който може да се получи в кристална форма чрез подбора на специфични реакционни условия, задоволява по-горе споменатите високи изисквания и с това разрешава поставената пред настоящето изобретение задача. В съответствие с това, настоящото изобретение се отнася до кристален тиотропиев бромид - монохидрат.

Друг аспект на настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на кристални хидрати на тиотропиев бромид. Този метод за получаване се характеризира с това, че тиотропиев бромид, който е получен съгласно описания в EP 418 716 A1 метод, се поема във вода и получената смес се загрява и накрая при бавно охлаждане изкристализират хидратите на тиотропиевия бромид. Освен това изобретението се отнася до кристални хидрати на тиотропиев бромид, които се получават по този метод.

Един аспект на настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на кристален тиотропиев бромид - монохидрат, което е описано подробно. За получаването на кристалния монохидрат съгласно изобретението е необходимо тиотропиев бромид, който е получен съгласно метода описания в EP 418 716 A1 метод, да се поеме във вода, да се загрее, да се проведе пре-

чистване с активен въглен и след отделянето на активния въглен и бавно охлаждане, тиотропиевият бромид - монохидрат да се остави бавно да изкристализира.

Съгласно метода на изобретението се предпочита да се работи по следния начин. В чист реакционен съд с подходящи размери се смесва разтворителя с тиотропиев бромид, който примерно е получен съгласно метода, описан в EP 418 716 A1. За един мол използван тиотропиев бромид се прибавят 0.4 до 1.5 kg, с предпочитание 0.6 до 1 kg, особено предпочитано 0.8 kg вода като разтворител. Получената смес се загрява при бъркане, с предпочитание до над 50°C, особено предпочитано на повече от 60°C. Максималната избрана температура се определя от температурата на кипене на използвания разтворител вода. Сместа се загрява предимно в границите до 80-90°C. В този разтвор се поставя активен въглен, сух или влажен от вода. Предпочита се за мол вложен тиотропиев бромид да се поставят 10 до 50 g, особено предпочитано 15 до 35 g, най-добре около 25 g активен въглен. Активният въглен може евентуално преди поставянето му в съдържащия тиотропиев бромид разтвор се да суспендира във вода. За един мол вложен тиотропиев бромид се използват за суспендиране на активния въглен 70 до 200 g, предимно 100 до 150 g, особено предпочитано около 135 g вода. Ако активният въглен преди да се постави в съдържащия тиотропиев бромид разтвор се суспендира, препоръчва се да се изплакне след това със същото количество вода.

При постоянна температура, след прибавянето на активния въглен бъркането се продължава между 5 и 60 min, предпочитано между 10 и 30 min, особено предпочитано около 15 min и получената смес се филтрува, за да се отстрани активния въглен. След това филтъра се промива с вода. За целта за мол вложен тиотропиев бромид се използват 140 до 400 g, с предпочитание 200 до 320 g, най-вече се предпочита около 270 g вода.

След това филтратът се охлажда бавно, предимно до температура 20-25°C. Охлаждането се провежда със скорост предимно 1 до 10°C за 10 до 30 min, предимно от 2 до 8°C за 10 до 30 min, особено предпочитано от 3 до 5°C за около 20 min. Евентуално след охлаждането на 20 до 25°C може да се проведе едно допълнително ох-

лаждане до под 20°C, особено предпочитано до 10 до 15°C.

След проведеното охлаждане се бърка допълнително още между 20 min и 3 h, предимно между 40 min и 2 h, особено предпочитано около 1 h за напълно протичане на кристализацията.

Получените кристали след това се изолират от разтворителя чрез филтруване или изсмукване върху нуч-филтър. Ако е необходимо, получените кристали да се подложат на допълнителен етап на промиване, препоръчва се за промиването да се използва вода или ацетон. За мол вложен тиотропиев бромид за промиване на получените кристали от тиотропиев бромид - монохидрат може да се използва 0.1 до 1.0 l, предимно 0.2 до 0.5 l, особено предпочитано около 0.3 l разтворител. Това може евентуално да се повтори. Полученият продукт се суши под вакуум или посредством затоплен въздух до постигане на водно съдържание 2.5 - 4.0 %.

Един аспект на настоящото изобретение се отнася до кристален тиотропиев бромид - монохидрат, който е получен съгласно по-горе описания метод.

Полученият съгласно гореописания метод тиотропиев бромид - монохидрат се подлага на изследване чрез DSC (Differential Scanning Calorimetry). DSC-диаграмата показва два характерни сигнала. Първият, сравнително широк, ендотермален сигнал между 50-120°C се отнася до обезводняването на тиотропиевия бромид - монохидрат до безводната форма. Вторият, относително остър, ендотермален максимум при $230 \pm 5^\circ\text{C}$ се преписва на топенето на веществото (фигура 1). Тези данни се получават чрез Mettler DSC 821 и се остойностяват чрез Mettler Software-Paket STAR. Данните са получени при скорост на загряване 10 K/min.

Тъй като веществото се разлага при топене (= съвпадащ процес на топене), наблюдаваната точка на топене зависи много от скоростта на загряване. При по-малки скорости на загряване процесът на топене-разлагане се наблюдава при по-ниски температури, така например при скорост на загряване 3 K/min при $220 \pm 5^\circ$. Освен това пикът на топене може да е разцепен. Разцепването е толкова по-силно, колкото е по-малка скоростта на загряване при DSC-експеримента.

В съответствие с това, целта на настоящото изобретение е кристален тиотропиев бромид - монохидрат, който съгласно фигура 1 се охарактеризира с ендотермален максимум при 230 ($\pm 5^\circ\text{C}$) при скорост на загряване 10 K/min.

Тиотропиевият бромид - монохидрат съгласно изобретението се охарактеризира чрез ИЧ-спектроскопия. Данните се получават чрез

Nicolet FTIR спектрометър и се остойностяват с помощта на Nicolet Softwarepaket OMNIC, Version 3.1. Измерването се провежда с 2.5 ммола тиотропиев бромид - монохидрат в 300 mg KBr. Полученият ИЧ-спектр е даден на фигура 2. На таблица 1 са дадени характерните ивици на ИЧ-спектр.

Таблица 1: Подреждане на специфичните ивици

дължина на вълната (cm^{-1})	съответствие	осцилиращ тип
3570, 3410	O-H	разтягащо осцилиране
3105	арил O-H	разтягащо осцилиране
1730	C=O	разтягащо осцилиране
1260	епоксид C-O	разтягащо осцилиране
1035	естер C-OC	разтягащо осцилиране
720	тиофен	кръгово осцилиране

В съответствие с това, настоящото изобретение се отнася до кристален тиотропиев бромид - монохидрат, който се охарактеризира чрез ИЧ-спектр, даден на фигура 2 и който дава ивици при дължина на вълната 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 и 720 cm^{-1} .

Тиотропиевият бромид - монохидрат съгласно изобретението се охарактеризира чрез рентгенов структурен анализ. Измерванията на рентгеновите интензитетни отклонения се про-

веждат върху AFC7R-кръгов дифрактометър (Rigaku) при използване на монохроматизирано медно Калфа-лъчение. Структурното разчитане и прецизирането на кристалната структура се извършва чрез директни методи (програма SHELXS86) FMLQ-прецизиране (програма TeXsan). Експерименталните детайли за кристалната структура, структурното разчитане - прецизиране са дадени в таблица 2.

Таблица 2: Експериментални данни за анализа на кристалната структура на тиотропиев бромид - монохидрат

А. Данни за кристалите
емпирична формула
молекулно тегло
цвят и форма на кристалите
измерения на кристалите
кристална система
тип на решетката
пространствена група
решетъчни константи

$[\text{C}_{19}\text{K}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2]\text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$
 472.43 ± 18
безцветни, призматични
 $0.1 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}$
моноклинална
примитивна
 $P 2_1/n$
 $a = 18.0774 \text{ \AA}$
 $b = 11.9711 \text{ \AA}$

66161 B1

молекулни единици за елементарна клетка

В. Интензитетни измервания

дифрактометър

рентгенов генератор

дължина на вълната

(монохроматизирано медно Калфа-лъчение)

ток, напрежение

Take-off ъгъл

кристален монтаж

кристал-детектор-разстояние

отвор на детектора

температура

определяне на решетъчните константи

сканиращ тип

скорост на сканиране

сканираща ширина

2θ max

измервания

независими рефлексии

корекции

Kristall-decay 10.47%

отпадък

С. прецизиране

рефлексии ($I > 3\sigma I$)

вариантност

съотношение рефлексии/параметър

R-стойност: R, Rw

$c = 9.9321 \text{ \AA}$

$\beta = 102.691^\circ$

$V = 2096.96 \text{ \AA}^3$

4

Rigaku AFC7R

Rigaku RU200

ламбда . 1.54178 \AA

50 kV, 100 mA

6

наситени с водна пара капилляри

235 mm

3.0 mm вертикално и хоризонтално

18

25 рефлексии ($50.8, 2\theta < 56.2^\circ$)

омега - 2θ

8.0 32.0/min в омега

$(0.58 + 0.30 \tan \theta)^\circ$

120

5193

3281 ($R_{int}=0.051$)

Lorentz-Polarisation абсорбция

(трансмисионни фактори 0.56 - 1.00)

Проведеният рентгенов структурен анализ 35
показва, че кристален тиотропиев бромид - хид-
рат има проста моноклинална клетка със след-
ните размери: $a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$, $c =$
 $9.9321 \text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$. В съ-
ответствие с това, настоящото изобретение се от- 40

нася до кристален тиотропиев бромид - моно-
хидрат, който се характеризира със следната опи-
сана елементарна клетка.

Чрез следния рентгенов структурен ана-
лиз са определени описаните в таблица 3 атом-
ни координати:

Таблица 3: Координаты

АТОМ	x	y	z	u (eq)
Br(1)	0.63938(7)	0.0490(1)	0.2651(1)	0.0696(4)
S(1)	0.2807(2)	0.8774(3)	0.1219(3)	0.086(1)
S(2)	0.4555(3)	0.6370(40)	0.4214(5)	0.141(2)
O(1)	0.2185(4)	0.7372(6)	0.4365(8)	0.079(3)
O(2)	0.3162(4)	0.6363(8)	0.5349(9)	0.106(3)
O(3)	0.3188(4)	0.9012(5)	0.4097(6)	0.058(2)
O(4)	0.0416(4)	0.9429(6)	0.3390(8)	0.085(3)
O(5)	0.8185(5)	0.0004(8)	0.2629(9)	0.106(3)
N(1)	0.0111(4)	0.7607(6)	0.4752(7)	0.052(2)
C(1)	0.2895(5)	0.7107(9)	0.4632(9)	0.048(3)
C(2)	0.3330(5)	0.7876(8)	0.3826(8)	0.048(3)
C(3)	0.3004(5)	0.7672(8)	0.2296(8)	0.046(3)
C(4)	0.4173(5)	0.7650(8)	0.4148(8)	0.052(3)
C(5)	0.1635(5)	0.6746(9)	0.497(1)	0.062(3)
C(6)	0.1435(5)	0.7488(9)	0.6085(9)	0.057(3)
C(7)	0.0989(6)	0.6415(8)	0.379(1)	0.059(3)
-C(8)	0.0382(5)	0.7325(9)	0.3439(9)	0.056(3)
C(9)	0.0761(6)	0.840(1)	0.315(1)	0.064(3)
C(10)	0.1014(6)	0.8974(8)	0.443(1)	0.060(3)
C(11)	0.0785(5)	0.8286(8)	0.5540(9)	0.053(3)
C(12)	-0.0632(6)	0.826(1)	0.444(1)	0.086(4)
C(13)	-0.0063(6)	0.6595(9)	0.554(1)	0.062(3)
C(14)	0.4747(4)	0.8652(9)	0.430(1)	0.030(2)
C(15)	0.2839(5)	0.6644(9)	0.1629(9)	0.055(3)
C(16)	0.528(2)	0.818(2)	0.445(2)	0.22(1)
C(17)	0.5445(5)	0.702(2)	0.441(1)	0.144(6)
C(18)	0.2552(6)	0.684(1)	0.019(1)	0.079(4)
C(19)	0.2507(6)	0.792(1)	-0.016(1)	0.080(4)
H(1)	-0.0767	0.8453	0.5286	0.102
H(2)	-0.0572	0.8919	0.3949	0.102
H(3)	-0.1021	0.7810	0.3906	0.102

атом	x	y	z	u (eq)
H(4)	-0.0463	0.6178	0.4982	0.073
H(5)	-0.0463	0.6178	0.4982	0.073
H(6)	0.0377	0.6134	0.5781	0.073
H(7)	0.1300	0.7026	0.6770	0.069
H(8)	0.1873	0.7915	0.6490	0.069
H(9)	0.1190	0.6284	0.2985	0.069
H(10)	0.0762	0.5750	0.4016	0.069
H(11)	0.1873	0.6082	0.5393	0.073
H(12)	-0.0025	0.7116	0.2699	0.066
H(13)	0.1084	0.8383	0.2506	0.075
H(14)	0.1498	0.9329	0.4626	0.071
H(15)	0.0658	0.8734	0.6250	0.063
H(16)	0.2906	0.5927	0.22065	0.065
H(17)	0.2406	0.6258	-0.0469	0.094
H(18)	0.2328	0.8191	-0.1075	0.097
H(19)	0.4649	0.9443	0.4254	0.037
H(20)	0.5729	0.8656	0.4660	0.268
H(21)	0.5930	0.6651	0.4477	0.165
H(22)	0.8192	-0.0610	0.1619	0.084
H(23)	0.7603	0.0105	0.2412	0.084

x, y, z: фракционни координати

U(eq) средна квадратна амплитуда на атомното движение в кристала.

Друг аспект на настоящото изобретение е, 40 въз основа на фармацевтичната активност на хидрата от изобретението, използването на тиотропиев бромид - монохидрат като лекарство средство.

За получаването на инхалационно прило- 45 жими лекарствени средства, по-специално на инхалационен прах, който съдържа описания в изобретението кристален тиотропиев бромид - монохидрат, могат да се използват познати от нивото на техниката методи. В това отношение мо- 50

же да се има предвид DE-A-179 22 07. Следователно един друг аспект на изобретението е инхалационен прах, характеризиращ се с това, че съдържа тиотропиев бромид - монохидрат.

Въз основа на антихолинергичната активност на тиотропиев бромид - монохидрат друг аспект на изобретението цели използването на тиотропиев бромид - монохидрат за получаването на лекарство средство за лечение на заболявания, при които приложението на антихолинергици може да има лечебна полза. Предпочита се съответното използване за получаване на лекарство средство за лечение на астма или COPD.

Следващият пример за синтеза служи за илюстриране на примерно проведен метод за получаване на кристален тиотропиев бромид - монохидрат. Той трябва да се разбира като примерен начин на получаване, без да се ограничава изобретението до неговото съдържание.

Пример за синтеза

В подходящ реакционен съд в 25.7 kg вода се поставят 15.0 kg тиотропиев бромид. Сместа се загрява до 80-90°C и при постоянна температура се бърка докато се получи бистър разтвор. В 4.4 kg вода се суспендира влажен от вода активен въглен (0.8 kg), суспензията се прибавя в съдържащия тиотропиев бромид разтвор и се изплаква с 4.3 kg вода. Така получената смес се бърка най-малко 15 min при 80-90°C и след това се филтрува през затоплен филтър при 70°C температура на кожата на апарата. Филтърът се промива с 8.6 kg вода. Съдържанието на апарата се охлажда с 3-5°C на минута до температура 20-25°C. При охлаждане със студена вода апаратът се охлажда по-нататък до 10-15°C и изкристализирането се довършва чрез най-малко едночасово допълнително бъркане. Кристалите се отделят върху нуч-филтър, изолираната каша от кристали се промива с 9 l студена вода (10-15°C) и със студен ацетон (10-15°C). Получените кристали се сушат при 25°C над 2 h в азотен поток.

Добив: 13.4 kg тиотропиев бромид - монохидрат (86 % от теоретичния).

Патентни претенции

1. Кристален тиотропиев бромид - монохидрат.

2. Кристален тиотропиев бромид - монохидрат съгласно претенция 1, характеризиращ се с ендотермален максимум настъпващ при $230 \pm 5^\circ\text{C}$ при термичен анализ чрез диференциална сканираща калориметрия при скорост на загряване 10 K/min.

3. Кристален тиотропиев бромид - монохидрат съгласно претенция 1 или 2, характеризиращ се с ИЧ-спектр, който показва ивици при дължина на вълната 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 и 720 cm^{-1} .

4. Кристален тиотропиев бромид - моно-

хидрат съгласно претенция 1, 2 или 3, характеризиращ се с проста моноклинална клетка със следните размери: $a = 18.0774\text{ \AA}$, $b = 11.9711\text{ \AA}$, $c = 9.9321\text{ \AA}$, бета = 102.691° , $V = 2096.96\text{ \AA}^3$.

5. Метод за получаване на кристален тиотропиев бромид - монохидрат съгласно една от претенциите 1, 2, 3 или 4, характеризиращ се с това, че

а) тиотропиев бромид се поема във вода,

б) получената смес се загрява,

с) прибавя се активен въглен и

д) след отделяне на активния въглен, тиотропиевият бромид - монохидрат изкристализира от водния разтвор при бавно охлаждане.

6. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че

а) за един мол вложен тиотропиев бромид се използва 0.4 до 1.5 kg вода,

б) получената смес се загрява до температура по-висока от 50°C ,

с) за един мол вложен тиотропиев бромид се прибавят 10 до 50 g активен въглен и след прибавянето на активния въглен се разбърква допълнително още 5 до 60 min,

д) получената смес се филтрува, полученият филтрат се охлажда при скорост на охлаждането 1 до 10°C за 10 до 30 min до температура 20-25°C, при което тиотропиевия бромид - монохидрат изкристализира.

7. Лекарствено средство, характеризиращо се с това, че съдържа кристален тиотропиев бромид - монохидрат съгласно претенции от 1 до 4.

8. Лекарствено средство съгласно претенция 7, характеризиращо се с това, че е под формата на прах за инхалиране.

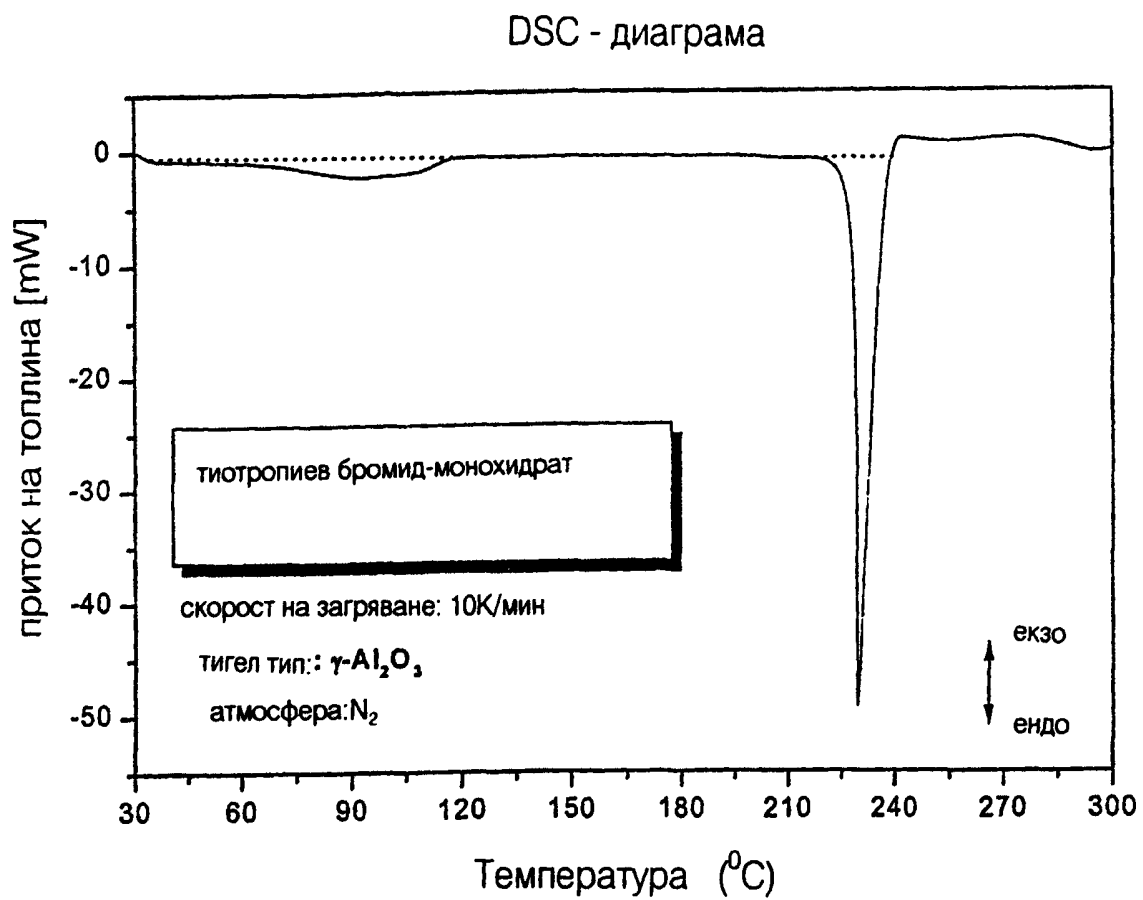
9. Използване на кристален тиотропиев бромид - монохидрат съгласно претенции от 1 до 4 за получаване на лекарствено средство за лечение на заболявания, при които прилагането на антихолинергично средство може да има лечебна полза.

10. Използване съгласно претенция 8, при което заболяванията са астма или COPD (хронично обструктивно белодробно заболяване).

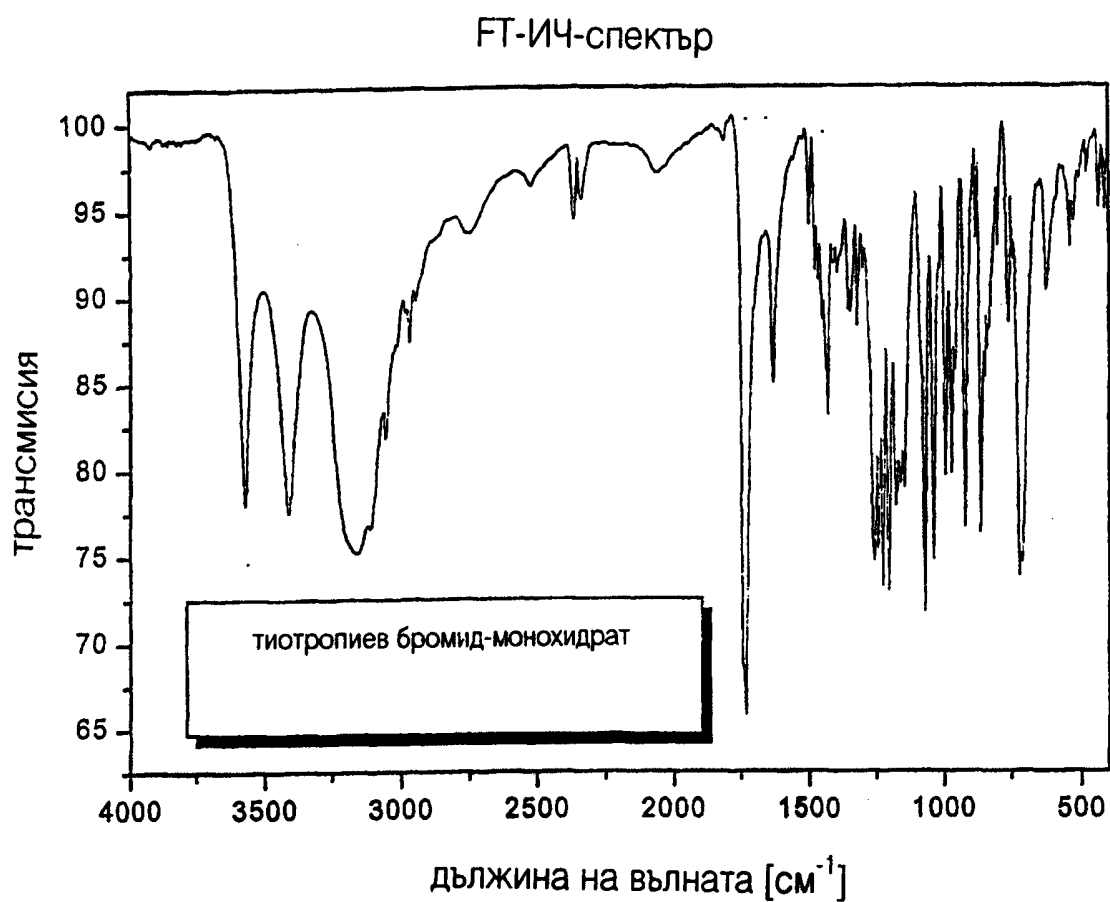
11. Метод за получаване на кристални хидрати на тиотропиевия бромид, при което тиотропиев бромид се поема във вода, получената смес се загрява и накрая хидратите на тиотропиевия бромид изкристализират при бавно охлаждане.

12. Кристални хидрати на тиотропиев бромид, получени чрез метода съгласно претенция 11.

Приложение: 2 фигури



Фигура 1



Фигура 2

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: О. Димитрова